

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1939.

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(Mention Médecine)

par

Ramon VOLCAN

né le 24 décembre 1907 à Caracas (Vénézuéla)

*Contribution à l'étude du mode
d'action des venins de serpent*

Président : M. TANON, Professeur.

JACQUES HAUMONT

48, rue Boissonade

PARIS

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1939

THÈSE

N°

POUR LE
DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS
(Mention Médecine)

par

Ramon VOLCAN

né le 24 décembre 1907 à Caracas (Vénézuéla)

*Contribution à l'étude du mode
d'action des venins de serpent*

Président : M. TANON, Professeur.

JACQUES HAUMONT
48, rue Boissonade
PARIS

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	Robert DEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	ABRAMI.
Pathologie chirurgicale	MONDOR
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	PIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
Clinique médicale	LOEPER.
	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBE.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des ma- ladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNEO.
	GOSSET.
Clinique chirurgicale	GREGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	CHEVASSU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	JEANNIN.
	LEVY-SOLAL.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	M. VILLARET.
Clinique de la tuberculose	TROISIER
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique cardiologie	LAUDRY.
Clinique de neuro-chirurgie	Clovis VINCENT
Assistance Médico-sociale	HAZARD
	HOVELACQUE.
	MULON.
Professeurs sans chaire	OLIVIER.
	SANNIE.
	VERNE.

II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.		MM.	
AMELINE	Pathologie chirurgicale.	LACOMME	Obstétrique.
BARIETY	Pathologie médicale.	LANTUEJOUL ..	Obstétrique.
BENARD (Henri)	Pathologie médicale.	LAROCHE (Guy)	Pathologie médicale.
BERNARD (E.)..	Pathologie médicale.	LAVIER	Parasitologie.
BESANÇON (J.)..	Hydrologie.	LELONG	Pathologie médicale.
BOULIN	Pathologie médicale.	LEMAIRE	Pathologie expérimentale.
BULLIARD	Histologie.	LEVEUF	Pathologie chirurgicale.
CATHALA	Pathologie médicale.	M ^{lle} J. LEVY ..	Pharmacologie.
CHEVALLIER ..	Pathologie médicale.	LEVY-VALENSI.	Neurologie et Psychiâtric.
COSTE	Pathologie médicale.	MENEGAUX ...	Pathologie chirurgicale.
DOGNON	Physique.	MOLLARET	Pathologie médicale.
FEY	Urologie.	MOREAU	Pathologie médicale.
FUNCK	Pathologie chirurgicale.	MOULONGUET .	Pathologie chirurgicale.
GALLIARD	Parasitologie.	MOUQUIN	Pathologie médicale.
GASTINEL	Bactériologie.	PETIT-.....	Pathologie chirurgicale.
DE GAUDART		DUTAILLIS	
D'ALLAINES	Pathologie chirurgicale.	PIEDELIEVRE .	Médecine légale.
GAYET	Physiologie.	PORTES	Obstétrique.
DE GENNES ...	Pathologie médicale.	RENARD	Ophthalmologie.
GIROUD	Histologie.	RICHET	Physiologie.
HAGUENAU	Pathologie médicale.	SENEQUE	Pathologie chirurgicale.
HALPHEN	Oto-rhino-laryngologie.	TURPIN	Pathologie médicale.
HUGUENIN	Anatomie pathologique.	VIGNES	Obstétrique.
JOANNON	Hygiène.	WILMOTH	Pathologie chirurgicale.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE pour le service des examens

MM.		MM.	
ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.	LARDENNOIS ..	Pathologie chirurgicale.
BUSQUET	Pharmacologie.	LE LORIER ...	Obstétrique.
CHAILLEY-BERT	Physiologie.	NEVEU-LEMAIRE	Parasitologie
GUENIOT	Obstétrique.	SCHWARTZ	Pathologie chirurgicale.
HEITZ-BOYER .	Pathologie chirurgicale.	VAUDESCAL ...	Obstétrique.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent

MM.		MM.	
ALAJOUANINE .		BASSET	
AUBERTIN		BROCQ	
BRULE		CADENAT	Clinique chirurgicale.
CHABROL		GATELLIER ...	
DONZELOT	Clinique médicale.	MOURE	
DUVOIR		QUENU	
LIAN		VELTER	
PASTEUR-VAL-			
LERY-RADOT			
SEZARY			

MM.	
ECALLE	Clinique obstétricale.
METZGER	

V. — CHARGES DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Education physique.
LEROUX-LEBARD	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLE	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans des dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune apurobation ni improbation.

A LA MEMOIRE VENEREE DE MON PERE

Très pieusement, avec l'éternel souvenir de sa tendresse perdue.

A MA MERE

Infiniment reconnaissant de tant de sacrifices consentis, je dédie ce modeste travail, bien faible témoignage de mon profond amour.

A MON FRERE JUAN BAUTISTA

« In Memoriam ».

A MON FRERE JUAN DE DIOS

Pour tout ce qu'il a fait pour nous.

A MA SŒUR

A MA FEMME

Faible témoignage de mon grand amour.

A MES FILS

A MA BELLE-MERE

A MES BEAUX-FRERES

A MES BELLES-SŒURS

A Madame et à Monsieur le Docteur ALBA Y PEREZ

Comme preuve de ma grande amitié.

A Monsieur le Docteur RENATO CABALLERO

Au Général E. LOPEZ CONTRERAS
Président des Etats-Unis de Venezuela

*Qu'il trouve ici l'assurance de ma
profonde gratitude.*

A MON MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur TANON

Professeur d'Hygiène

à la Faculté de Médecine de Paris

Membre de l'Académie de Médecine

Conseiller technique

du Ministère de la Santé Publique

Inspecteur Général des Services Techniques d'Hygiène

à la Préfecture de la Seine

Officier de la Légion d'Honneur

*Qui m'a fait le très grand honneur
d'accepter la Présidence de cette thèse.*

*Hommage de mon profond respect,
de ma reconnaissance et de ma grande
admiration.*

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX DE PARIS

Monsieur le Professeur RATHERY
Monsieur le Professeur P. DUVAL
Monsieur le Professeur G. GUILLAIN
M. le Professeur COUVELAIRE
Monsieur le Professeur JEANNIN
Monsieur le Professeur MARION
Monsieur le Professeur LEMIERRE
Monsieur le Professeur LEMAITRE
Monsieur le Professeur CLAUDE
Monsieur le Professeur TERRIEN
Monsieur le Professeur Agrégé ECALLE
Monsieur le Professeur Agrégé LACOMME
Monsieur le Professeur Agrégé LANTUEJOUL

A Monsieur le Docteur L. BABONNEIX

A MES MAITRES
DE LA FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

INTRODUCTION

Si, pour les pays d'Europe, le problème des serpents venimeux est actuellement tout à fait accessoire, il n'en est pas de même de certaines régions tropicales et sub-tropicales. En Amérique du Sud, par exemple, des milliers de personnes sont annuellement mordus par les serpents venimeux et un grand nombre succombent à la suite de l'empoisonnement.

Il nous a donc semblé intéressant de reprendre la question des venins de serpents à la lumière des nombreuses recherches expérimentales qui lui ont été récemment consacrées. Il nous semble, en effet, que les notions classiques si remarquablement exposées dans les ouvrages de Calmette et de Mme Phisalix peuvent aujourd'hui être complétées par des données nouvelles, éclairant un certain nombre de points restés obscurs du mode d'action des venins.

Ce mode d'action était d'ailleurs resté complètement mystérieux jusqu'au siècle dernier, bien que la toxicologie des serpents remonte à la plus haute anti-

quité. Les premières descriptions des serpents venimeux et des effets de leurs morsures datent d'Aristote et de Nicandre de Colophane. Par la suite, on possède des documents par Pline le Jeune, par Celse, par Galien et par Dioscoride. On sait que les recherches toxicologiques sur les serpents furent encouragées par des souverains comme Mithridate, par Attalus III, roi de Pergame, et par Cléopâtre.

Aucun des auteurs de l'antiquité n'a montré un réel souci de connaître le mécanisme par lequel les venins de serpent déterminent leurs effets toxiques. En général, les serpents étaient considérés comme des animaux mystiques, quasi divins, auxquels on prêtait communément le don de l'immortalité. C'est sans doute pour cette raison que le serpent d'Esculape est devenu l'emblème de la médecine.

Pendant le Moyen Age, les médecins arabes se sont occupés des morsures de serpents, mais ils ne faisaient que répéter les auteurs antiques. Il semble que les premières tentatives d'explication sont dues à Mercuriale de Forli (xvi^e siècle). Cet auteur a pensé que les venins de serpents déterminent des lésions du cœur, du foie et du cerveau. Pendant le xvii^e siècle, Redi, puis Geoffroy et Hunalld firent les premières recherches expérimentales sur les venins de serpents, en étudiant leurs effets sur les divers animaux. Le xviii^e siècle a vu la publication de toute une série de travaux dus à Mangili, à Duvernoy, à Fontana et surtout à Mead. Fontana a montré que certains venins déterminaient une coagulation massive du sang. Mead a remarquablement observé que les venins « dissol-

vaient les corpuscules du sang » et excitaient les nerfs.

Le début du xix^e siècle n'apporte rien de nouveau jusqu'aux recherches de Claude Bernard, qui a découvert l'action curarisante de certains venins de serpent. A partir de ce moment, l'impulsion ayant été donnée, les recherches se succèdent. Rien qu'en France, on peut citer les remarquables travaux de A. Gautier, de Calmette, de Delezenne, de Phisalix, etc...

Néanmoins, le problème du mécanisme de l'action toxique des venins de serpents a encore été à peine entamé. Il nous semble cependant que sa connaissance approfondie est indispensable pour pouvoir instituer une thérapeutique préventive et curative rationnelle.

CHAPITRE PREMIER

ACTION DES VENINS DE SERPENT SUR LE SANG

Dans une récente mise au point, Kellaway décrit trois grands mécanismes par lesquels les venins de serpents peuvent déterminer la mort :

a) action neurotoxique, particulièrement l'action curatisante (*Naia naia*, *Enhydrina schistosa*, etc.);

b) action circulatoire (Viperidés et les genres *Bothrops* et *Crotalus*, à l'exception de *Crotalus terrificus*);

c) action sur la coagulation sanguine (*Daboia*, *Notechis scutatus*, *Denisonia superba*, *Acanthophis antarcticus*, etc.).

Nous examinerons chacun de ces grands mécanismes, mais nous insisterons tout d'abord sur l'action des venins sur le sang. Ces actions sont essentiellement de trois ordres :

- a) *action coagulante;*
- b) *action anticoagulante;*
- c) *action hémolytique.*

La coagulation massive du sang peut exceptionnellement se produire à la suite de la morsure de certains serpents, lorsque le hasard fait que le venin est injecté directement dans un petit vaisseau. Le fait a été constaté à la suite de la morsure par les Daboia (*Vipera Russellii*), par certains serpents australiens (*Pseudechis*, *Notechis*), par la vipère indienne *Echis carinata* et par des serpents de l'Amérique centrale et de l'Amérique du Sud du genre *Bothrops*. Pour ces derniers, le fait a été étudié en détail par Noc (1904), par Houssay et Sordelli (1919) et par Brazil et Vellard (1928).

Expérimentalement, l'action coagulante peut être reproduite *in vitro* aussi bien qu'*in vivo*. Mellanby a pu montrer ainsi que ces venins contiennent une thrombokinasé, activante de la thrombase. On sait en effet que la coagulation intravasculaire du sang n'est pas possible à cause de l'absence de thrombokinasé qui ne se trouve que dans les cellules.

*
**

Pratiquement, l'action anti-coagulante est encore moins importante que l'action coagulante. On peut même se demander si elle constitue un mécanisme toxique réel et si elle existe en dehors des conditions expérimentales. Dans ces dernières conditions, l'injection intraveineuse du venin ou son contact *in vitro* avec le sang, empêcha la coagulation. Le fait a été signalé avec le venin de *Naia naia*, de *Naia hannah*, d'*Ankistrodon piscivorus*, de *Denisonia superba*, etc. Le mécanisme de cet effet anticoagulant n'est pas une formation d'anti-thrombine, mais plutôt une inhibi-

tion de la thrombokinasé (Houssay et Sordelli). Pour le venin de *Crotalus adamanteus*, l'action anticoagulante serait due à une protéolyse du fibrinogène.

*
**

On peut se demander également si l'action hémolytique, très répandue parmi les venins de serpent, a une valeur pratique, comme mécanisme de l'action toxique. Kellaway ne le pense pas et il croit que l'action hémolytique n'a qu'un intérêt théorique et expérimental. Nous allons cependant l'étudier brièvement car elle prend place dans une théorie générale de l'action des venins que nous développerons plus loin.

Un très grand nombre de venins de serpents sont doués du pouvoir hémolytique. On peut les diviser en deux groupes : ceux dont l'action hémolytique se manifeste sur des globules rouges lavés (type venin de cobra) et ceux dont l'action hémolytique nécessite la présence d'un activateur (type venin de crotale). Cet activateur spécifique existe dans le sérum homologue (Flexner et Noguchi).

L'hémolyse par les venins de serpents est un phénomène extrêmement complexe dont les modalités n'ont d'intérêt que pour la théorie de l'hémolyse elle-même. Notons seulement que le pouvoir hémolytique s'exerce grâce à la formation d'une combinaison entre le venin et la lécithine. Cette combinaison, nommée lysocithine, fut découverte par Calmette et par Delezenne et Fourneau. Nous verrons plus loin que la lysocithine n'a pas seulement une action hémolytique, mais une action cytolitique générale, bien plus importante au point de vue pratique.

CHAPITRE II

ACTION DES VENINS SUR LE SYSTEME NERVEUX ET SUR LES MUSCLES STRIES

L'action neurotoxique, si fréquemment constatée à la suite de la morsure par les serpents les plus divers est aujourd'hui bien connue. Elle a été analysée par de très nombreux auteurs, de sorte qu'il est possible d'en donner une brève description. On peut distinguer un mécanisme essentiel dans cette action, c'est l'effet curatisant. Les autres mécanismes, comme l'action directe sur les muscles, l'action contracturante et l'action sur le système nerveux central, semblent accessoires et ne s'appliquent sans doute qu'à un petit nombre de venins et seulement dans des conditions étroitement déterminées.

*
**

L'action curatisante des venins de serpents a été constatée par Claude Bernard, puis par Ragotzi (1890). Ce dernier auteur expliquait l'asphyxie consé-

cutive à la morsure du cobra par une curarisation des muscles respiratoires et non pas par une action centrale, comme on le supposait jusqu'alors. A la suite des travaux approfondis d'Arthus, démontrant l'identité du mécanisme d'action du curare et du venin de cobra, Cushny et Yagi ont insisté sur l'action uniquement périphérique de ce venin, à l'exclusion de toute action centrale.

Par la suite, on a pu étendre cette théorie à d'autres venins. Kellaway, Cherry et Williams ont mis en évidence l'action curarisante de nombreux Colubriformes australiens, pour *Enhydrina schistosa*, pour *Naia hannah* et pour *Bungarus caeruleus*, etc. Les expériences de ces auteurs ont montré à la fois l'action curarisante et l'absence d'action centrale respiratoire des venins. En effet, lorsque les animaux en expérience subissaient l'action du venin et que la paralysie respiratoire commençait à s'installer, on pouvait constater l'existence d'influx nerveux dans le nerf phrénique, mais que l'excitation de ce nerf ne donnait plus de réponse diaphragmatique.

On a pu également mettre en évidence l'action curarisante des venins de serpent par des expériences *in vitro*, dans le genre de celle de Claude Bernard. On sait que dans cette expérience, exécutée sur la préparation sciatique-gastrocnémien de la grenouille, c'est tantôt le nerf, tantôt le muscle qui subit l'influence du poison curarisant. De cette façon, Claude Bernard a pu établir que le curare agissait non pas sur le nerf, mais sur le muscle ou tout au moins sur des éléments anatomiques qui étaient solidaires avec celui-ci.

Houssay, Negrete et Mazzocco ont pu ainsi montrer l'action identique de certains venins de serpents. Parmi ceux-ci, les vipères sud-américaines, *Crotalus terrificus* et certaines espèces du genre *Bothrops* étaient les plus actifs.

Arthus a montré que l'action curarisante des venins de serpents était irréversible, contrairement à ce qui se passe pour le curare. On sait en effet que l'action de celui-ci disparaît si l'on a soin de maintenir la respiration artificielle jusqu'à ce que le poison s'élimine. L'action du venin de serpent ne peut être arrêtée que par les antivenins et encore cet arrêt est-il obtenu très difficilement pour certains venins.

*
**

Malgré une certaine action centrale et une action hémorragipare tardive, *Crotalus terrificus* (connu en Amérique du Sud sous le nom de « cascabel ») reste le serpent qui produit le venin le plus actif au point de vue de son effet curarisant. La morsure du « cascabel » détermine des paralysies à allure rapide et la mort survient au moment où cette paralysie atteint les muscles respiratoires.

Par contre, une autre grande classe de serpents sud-américains, celle des *Bothrops*, agit par un venin avant tout phlogogène. Dans ce groupe, on connaît *Bothrops atrox* (nom vulgaire « viejita », « terciopelo », « guayacan », « macaurel », etc.). Son mode d'action est celui des venins qui seront envisagés dans le chapitre suivant.

Les venins des serpents de l'Amérique du Sud ont été particulièrement bien étudiés par Brazil et ses col-

laborateurs, par Afranio do Amaral qui en a dressé une classification très complète et enfin tout dernièrement par Briceño Rossi.

*
**

Il n'est guère contestable que l'action curarisante constitue le mécanisme toxique essentiel pour un grand nombre de venins de serpent. Il n'y a guère que l'action circulatoire, étudiée dans les chapitres suivants, qui puisse lui être comparée en importance. Il y a cependant lieu de signaler un certain nombre d'effets accessoires qui contribuent à produire l'action toxique des venins.

Ainsi, Houssay, Negrete et Mazzocco ont pu constater une action directe de certains venins sur l'excitabilité musculaire. On sait en effet que dans la curarisation, le nerf et le muscle conservent chacun son excitabilité, mais le passage entre les deux est aboli à cause d'une augmentation considérable de la chronaxie musculaire (Lapicque). Or, dans certains cas d'action des venins, l'excitabilité musculaire peut être abolie. Houssay met en relation ce fait avec un gonflement des muscles qui serait un phénomène analogue à l'hémolyse, car il y aurait dans les deux cas une pénétration d'eau dans les cellules.

Houssay et Mazzocco ont également signalé une contracture musculaire qui peut être consécutive à l'envenimation. Il y aurait là une action très complexe d'inhibition de la formation de l'acide lactique dans le muscle.

Kellaway a montré aussi que le venin de cobra abolissait l'excitabilité des terminaisons sensibles, mais

cette action reste très inférieure à celle des anesthésiques locaux.

Quant à une action des venins sur le système nerveux central, elle ne semble démontrée que pour celui de *Crotalus terrificus*. Houssay et Hug ont montré en effet en 1928 que ce venin déterminait des phénomènes cardiaques et respiratoires centraux, qui empruntent la voie des nerfs pneumogastriques. En appliquant le venin sur le plancher du quatrième ventricule, Kellaway et ses collaborateurs ont pu déterminer également des phénomènes respiratoires.



CHAPITRE III

ACTION DES VENINS SUR LA CIRCULATION

La cause la plus fréquente de la mort à la suite de la morsure des serpents venimeux semble être le collapsus circulatoire. Ce mécanisme est la règle pour les venins des viperidés et il joue souvent un rôle important dans l'intoxication par les venins des colubridés.

Il semble que presque tous les venins de serpents aient un fort pouvoir hypotenseur. Celui-ci se manifeste aussi bien en injection sous-cutanée qu'en administration intraveineuse. En 1930, Essex et Markowitz ont étudié le mécanisme de cette hypotension pour les venins de *Crotalus atrox* et de *Crotalus horridus*. Ces auteurs ont conclu de leurs recherches que l'hypotension est due essentiellement à une vasodilatation intense dans les membres. Cette vasodilatation est d'origine périphérique, car elle existe lorsqu'on exclut les centres nerveux. L'hypotension ne semble pas être due à une action cardiaque du venin.

Kellaway et Le Messurier ont repris ces recherches

avec le venin de *Denisonia superba*. Ils ont constaté l'action hypotensive de ce venin et ont montré que ni les centres nerveux, ni le sinus carotidien, ni le pneumogastrique n'y étaient pour rien dans la production de l'hypotension. Les petites doses de venin ne déterminent qu'une simple vasodilatation prédominant dans les membres. Lorsque les doses de venin sont plus fortes, on constate une obstruction de la circulation pulmonaire due sans doute à une constriction concomitante des vaisseaux de la petite circulation. Lorsque l'hypotension générale et l'hypertension pulmonaire persistent, il en résulte la formation de lésions œdémateuses et hémorragiques dans les poumons.

Malheureusement, on connaît beaucoup moins bien les phénomènes de défaillance circulatoire qui surviennent chez l'homme à la suite de la morsure des serpents. Il est rare, même dans les pays où les morsures de serpents sont fréquentes, de pouvoir faire des recherches cliniques approfondies sur les malades.

Grâce aux expériences de Feldberg et Kellaway, effectuées sur le singe, il semble bien que le mécanisme de la défaillance circulatoire est commun à la plupart des mammifères. Les venins de serpent sont hypotenseur chez le singe et cette hypotension semble être chez eux aussi la conséquence d'une vasodilatation périphérique contrastant avec une vasoconstriction pulmonaire. Nous verrons dans le chapitre suivant que le processus intime qui préside à la formation de ces troubles, c'est-à-dire la libéra-

tion d'histamine, existe également chez le singe.

Ainsi donc, pour autant qu'on puisse conclure du singe à l'homme, chez ce dernier l'envenimation peut conduire à la mort par le collapsus circulatoire.

Essex et Markowitz ont été frappés par la ressemblance entre l'envenimation par certains serpents et le choc anaphylactique. Cette ressemblance est en effet tout à fait remarquable, d'autant plus qu'une première injection de venin entraîne une phase de désensibilisation, tout comme le fait l'injection déclanchante dans le choc anaphylactique.

Le mécanisme de l'envenimation dans ces cas — qui sont pratiquement les plus nombreux — est donc celui d'un choc. Ce choc se manifeste non seulement par son action circulatoire, mais aussi par un certain nombre de phénomènes moins apparents mais non moins importants au point de vue pratique et théorique.

On a constaté, en effet, au cours du syndrome d'envenimation la contraction des muscles lisses : intestin, vessie, utérus, bronches. Notons que cette contraction fait partie de la symptomatologie du choc anaphylactique (Manwaring).

Encore plus importantes sont, au point de vue pratique, les lésions hémorragiques et œdémateuses des viscères qui sont déterminées par les venins de serpents.

Ces lésions existent déjà localement au niveau de l'inoculation du venin. La peau est noire, gonflée à cet endroit et présente une certaine ressemblance avec l'aspect d'une gangrène gazeuse (Schaumann).

Ces mêmes lésions se retrouvent à distance. Chez les sujets morts de morsure de serpent on constate très souvent de l'œdème pulmonaire et des suffusions hémorragiques dans les divers viscères. Ces lésions sont particulièrement intenses avec le venin des serpents du genre *Pseudechis*, mais elles sont communes après l'intoxication par les venins des divers crotales. Flexner et Noguchi attribuèrent ces lésions à l'existence d'une substance spéciale, appelée « hémorragine ». Nous verrons plus loin comment on peut les expliquer aujourd'hui dans les cadres d'une théorie générale.

CHAPITRE IV

HISTAMINE ET VENINS DE SERPENTS

Nous venons de voir les analogies étroites entre le syndrome d'envenimation d'une part et le choc anaphylactique d'autre part. Or, on sait aujourd'hui que le choc anaphylactique est dû en grande partie à une libération d'histamine au moment de l'injection déclanchante. Ce fait est surabondamment prouvé par les travaux de Manwaring, de Gebauer-Fuelnegg, de Bartosch, Feldberg et Nagel, etc.

Grâce à cette analogie, on a eu l'idée de rechercher si l'histamine n'intervenait pas dans le mécanisme de la défaillance circulatoire, observée au cours de l'intoxication par les venins de serpent. Certains faits mis en évidence par Essex et Markowitz, puis par Kellaway et Le Messurier, ont permis de soutenir l'hypothèse mais n'ont pas apporté de preuves décisives. Ces auteurs ont constaté des ressemblances entre les effets de l'histamine et ceux des venins de crotales aussi bien sur les animaux entiers que sur des organes isolés. Ainsi, ces venins, tout comme l'histamine, font contracter l'intestin et

l'utérus isolés du cobaye, déterminent chez cet animal un spasme bronchique. Les venins font, par contre, contracter les vaisseaux du lapin, ainsi que le fait l'histamine. Enfin, fait important, les venins déterminent une réaction classique provoquée par l'injection intradermique d'histamine. Cependant, alors que les effets de l'histamine se produisent rapidement, ceux des venins demandent un temps de latence assez prolongé, comme si l'action de ceux-ci était indirecte.

*
**

La question en était là, lorsque certains auteurs japonais ont montré que les venins de serpent contenaient de l'histamine. On a vu cependant que la quantité contenue dans les venins était insuffisante pour donner naissance aux phénomènes toxiques. La solution du problème devait donc être cherchée ailleurs. Feldberg et Kellaway ont trouvé cette solution en montrant que l'injection de venin mettait en liberté l'histamine contenue dans les tissus. Nous allons examiner les recherches de ces auteurs en détail.

Leurs premières expériences ont été faites sur le poumon isolé du cobaye. On sait que cet animal est extrêmement sensible à l'histamine et qu'il contient dans ses tissus des quantités relativement importantes. Le poumon du cobaye étant perfusé par une solution physiologique, le liquide qui s'en écoule est recueilli pour y doser l'histamine. Or, lorsqu'on ajoute un venin de serpent à la solution de perfusion, on constate au bout de quelques minutes l'apparition de l'histamine dans le liquide d'écoulement

du poumon. Le poumon est en même temps le siège d'une constriction bronchique intense, l'immobilisant complètement. Par la suite, le spasme cesse, mais le poumon se gonfle et présente de l'œdème.

Trois venins présentaient cette action de libération de l'histamine, celui de *Denisonia superba*, de *Crotalus atrox* et de *Naia-Naia*. Des expériences conduites dans des conditions extrêmement précises permettent de dire que l'histamine libérée provient du poumon, dans lequel elle se trouve préexister. Par plusieurs injections successives de venin, on peut ainsi « vider » les poumons de l'histamine qu'ils contiennent.

Les divers venins capables de libérer l'histamine ont une action plus ou moins nette. Jusqu'ici ce sont les venins des colubridés d'Australie qui présentent ce pouvoir au plus haut degré. Il faut dire cependant que tous les venins n'ont pas été étudiés et que l'on peut supposer l'existence d'un rapport entre le pouvoir hypotenseur et l'effet libérateur d'histamine. Dans ce cas, ce sont les vipères d'Europe et d'Amérique du Sud qui doivent libérer le plus d'histamine.

Les expériences plus récentes de Feldberg et Kellaway complètent les recherches antérieures et démontrent la généralité du phénomène, en lui cherchant une explication.

Les auteurs ont pu montrer, en effet, que la libération d'histamine se produit également dans le poumon du chien, dans le poumon du singe (*Macacus rhesus*), dans le foie du chien, etc.

Ils ont pu montrer aussi que, si l'histamine peut être rendue responsable de la plupart des phénomènes déterminés par l'envenimation (avec les venins en question), elle ne constitue qu'une des substances libérées. Les travaux de Feldberg et Kellaway ont pu montrer la mise en liberté d'au moins une autre substance, de nature jusqu'ici inconnue.

*
**

L'étude de l'action des venins de serpents montre que ceux-ci mettent en liberté dans les cellules un nombre assez grand de substances diverses. Ainsi, le liquide qui s'écoule des foies perfusés de chien, de chat et du singe contient non seulement de l'histamine, mais aussi des substances protéiques, des pigments biliaires, des lipoïdes, etc. Il semble donc que le venin de serpent augmente l'ensemble de la perméabilité cellulaire. On sait que l'action hémolytique n'est en somme qu'une des faces d'un phénomène général d'augmentation de cette perméabilité. De même les processus de gonflement cellulaire qui ont été étudiés dans le muscle par Houssay et ses collaborateurs relèvent d'une augmentation de la perméabilité cellulaire. Il en est de même des actions génératrices de lésions qui ont été attribuées à la présence dans les venins de substances nommées « hémorragines », « cytolsines », etc.

On voit ici les éléments d'une théorie générale du mode d'action des venins de serpents, théorie générale qui a reçu, il y a quelques mois, une sérieuse confirmation expérimentale.

CHAPITRE V

THEORIE GENERALE DU MODE D'ACTION DES VENINS DE SERPENT

Nous venons de voir que tout se passe dans les organismes qui subissent l'action des venins de serpent comme s'il y avait une augmentation générale de la perméabilité cellulaire. Cette augmentation se manifeste par les phénomènes suivants : hémolyse, passage dans le liquide de perfusion de substances chimiques cellulaires, gonflement musculaire, etc.

Il semble que ce processus général doit être mis en parallèle avec une série de travaux dont le début date d'il y a une trentaine d'années. C'est Calmette qui montra que les venins de serpent mis au contact de la lécithine, donnent naissance à une nouvelle substance douée de propriétés hémolytiques. En 1914, Delezenne et Fourreau ont étudié cette substance et lui ont donné le nom de lysocithine.

Dès 1925, Belfanti, Guerrini, Houssay et ses collaborateurs, etc., ont montré que la lysocithine pos-

sède non seulement un pouvoir hémolytique, mais aussi une action beaucoup plus générale, cytolytique, pouvant aboutir à l'augmentation de la perméabilité cellulaire et à la formation de lésions tissulaires.

Les recherches récentes de Feldberg, Holden et Kellaway nous montrent que l'hypothèse d'une action générale de la lysocithine rencontre des arguments aussi nombreux que probants. C'est cette conception que nous allons développer rapidement, pour montrer ensuite jusqu'où elle peut être considérée comme bien établie et où commencent les éléments purement hypothétiques.

*
**

En perfusant divers organes du chien, du chat et du singe, Feldberg et Kellaway ont constaté l'apparition dans le liquide de perfusion d'une substance qui présentait des analogies frappantes avec la lysocithine. Les auteurs ont effectué de nombreux essais d'identification et ont abouti à la conclusion que la nouvelle substance formée est bien la lysocithine, dont la formation est ainsi constituée pour la première fois *in vivo*. La différence entre le mode de production de l'histamine et celui de la lysocithine est très importante. En effet, alors que l'histamine est seulement libérée dans la circulation, la lysocithine se trouve réellement formée de toutes pièces. Autrement dit, l'histamine préexiste dans les cellules, alors que la lysocithine résulte de la combinaison du venin avec la lécithine.

Feldberg, Holden et Kellaway ont montré égale-

ment que la lysocithine n'est pas la seule substance formée par l'action du venin de serpent sur les organes. Dans certains cas, la lysocithine fait défaut et l'on ne constate que la formation de cette substance inconnue. On connaît mal le rôle de cette dernière substance dans le mécanisme de l'action toxique, mais il semble qu'elle puisse agir sur l'excitabilité musculaire.

Les mêmes auteurs ont pu injecter non plus le venin, mais la lysocithine elle-même, qu'ils ont pu obtenir sous une forme assez pure. Ils ont constaté alors la production d'un grand nombre de manifestations déterminées également par le venin. Ainsi, l'injection de lysocithine donne naissance à une baisse de la tension artérielle, aux contractions des muscles lisses, à l'opacité de la cornée du lapin (phénomène considéré comme très caractéristique de l'action des venins) et surtout à un œdème hémorragique du poumon. Or, ces actions de la lysocithine, comme celles du venin lui-même, ne sont pas produites directement, mais par l'intermédiaire de la libération d'histamine.

*
**

Tels sont les faits actuellement connus. Peut-on construire avec eux une théorie générale du mécanisme d'action des venins ? Nous allons examiner la question.

Ce qui semble tout à fait légitime, c'est la possibilité d'attribuer l'action hémolytique des venins à la lysocithine formée par leur contact avec la lécithine. C'est un point sur lequel tous les auteurs sem-

blent être d'accord. Nous avons vu cependant que l'action hémolytique des venins est tout à fait secondaire et n'intervient que pour une faible part dans le syndrome toxique déterminé par la morsure des serpents.

Il faut faire intervenir ici une autre action de la lysocithine qui est l'augmentation générale de la perméabilité cellulaire. Grâce à ce pouvoir, la lysocithine est capable de mettre en liberté des substances qui ne doivent être versées dans la circulation qu'au fur et à mesure du déroulement du métabolisme particulier de chaque tissu. On a vu ainsi, sous l'influence de la lysocithine, la mise en liberté d'une grande quantité de pigments biliaires.

Ce qui est cependant essentiel au point de vue du mécanisme des troubles circulatoires déterminés par les venins, c'est la mise en liberté d'histamine. Il s'agit, en effet, d'une substance ayant un pouvoir vasodilatateur extrêmement puissant et qui augmente également la perméabilité capillaire, d'où formation d'œdème et de lésions hémorragiques.

La théorie explique donc très bien les processus successifs qui aboutissent à la production des accidents circulatoires : formation de lysocithine, libération d'histamine et action de choc de cette substance.

Il n'en est plus de même des effets dits neurotoxiques des venins, effets dont nous avons vu que l'essentiel était la curarisation. Selon Houssay, la perméabilité du muscle et son imbibition seraient des facteurs très importants dans le mécanisme de la

curarisation et Lapique a montré également des rapports entre l'imbibition et l'excitabilité musculaire, mais ces faits ne forment pas encore un ensemble aussi homogène et aussi bien démontré que ceux qui concernent le mécanisme du collapsus circulatoire.

CHAPITRE VI

CONSIDERATIONS THERAPEUTIQUES

Avant de terminer ce travail, nous allons examiner dans quelle mesure les faits théoriques qui y ont été étudiés, peuvent avoir une influence sur le traitement des morsures de serpents. On sait à quel point ce traitement est difficile, d'autant plus qu'on n'a pas toujours facilement sous la main du sérum anti-venimeux. D'ailleurs un tel sérum n'existe que pour un relativement petit nombre d'espèces et il y a des espèces de serpents contre l'action desquels on ne peut actuellement lutter par la sérothérapie.

Très souvent on en est donc réduit à lutter contre les symptômes de l'intoxication par des moyens palliatifs tels que les tonicardiaques, les analeptiques respiratoires, les toniques généraux, etc. On peut donc se demander si la notion de libération d'histamine ne comporte pas de sanctions thérapeutiques.

Il s'agit là d'un problème général qui a été étudié par de nombreux auteurs, en particulier au Japon. L'histamine intervenant dans un certain nombre de

processus pathologiques, on devait chercher des moyens pour le combattre. On a basé les procédés actuellement préconisés sur plusieurs principes :

- a) *Empêchement de la libération de l'histamine;*
- b) *Neutralisation de son action;*
- c) *Destruction de la substance.*

Nous allons envisager rapidement chacun de ces principes pour tenter de les appliquer au traitement des morsures de serpents venimeux.

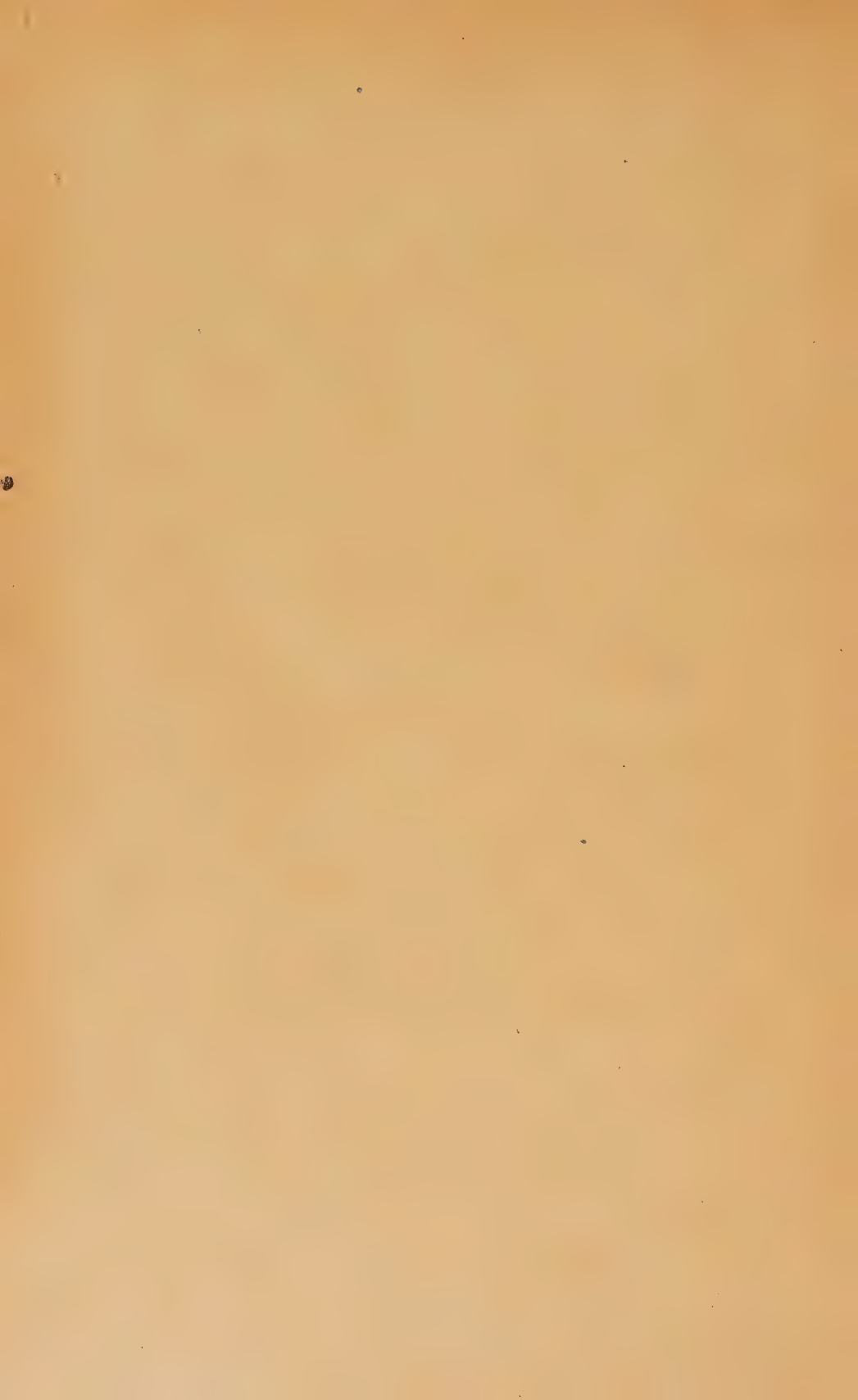
On connaît actuellement un certain nombre de corps qui peuvent empêcher la libération de l'histamine. Tous ces corps se caractérisent par leur pouvoir réducteur et les principaux sont l'acide ascorbique et le glutathion. Nous ne connaissons pas les résultats cliniques obtenus avec ces substances.

Quant à la neutralisation des effets de l'histamine, elle est aujourd'hui le plus sûrement obtenue par l'adrénaline et par l'éphédrine. Il s'agit là d'un traitement qu'on pourrait être amené à préconiser dans les morsures de serpents d'une façon purement empirique pour combattre l'hypotension et le collapsus circulatoire.

La destruction de l'histamine dans l'organisme est assurée par un ferment, nommé histaminase. On a montré que ce ferment pouvait être activé dans certaines circonstances. En particulier, lorsque les animaux reçoivent pendant quelques jours des petites doses d'histamine, ils se trouvent temporairement désensibilisés pour les doses plus fortes de cette substance. Or, cette désensibilisation momentanée, appelée tachyphylaxie, semble être due à une activa-

tion ou à une augmentation de l'histaminase dans l'organisme.

Tout ce qu'on peut retenir pratiquement aujourd'hui de ces procédés est que l'adrénaline et l'éphédrine sont des médicaments à employer chez les sujets mordus par un serpent venimeux et que, peut-être, le glutathion et l'acide ascorbique peuvent avoir de bons effets dans ce cas. Espérons que les recherches expérimentales poussées encore plus avant nous doteront un jour d'un arsenal thérapeutique puissant et efficace contre les venins de serpent.



CONCLUSIONS

1° Si les accidents graves déterminés par les morsures de serpents sont rares dans les pays d'Europe, ils constituent encore un sujet de préoccupation grave sous d'autres climats. Ces accidents graves peuvent se produire par trois mécanismes essentiels :

- a) *Action sur le sang;*
- b) *Action neurotoxique;*
- c) *Action de choc sur la circulation.*

2° Les venins de serpent peuvent agir sur le sang de trois manières : ils peuvent déterminer la coagulation intravasculaire, ils peuvent, au contraire, rendre le sang incoagulable ou bien ils exercent une action hémolytique. Les deux premiers effets sont très rares, le troisième, l'effet hémolytique, est une propriété banale de presque tous les venins, mais il n'a guère d'importance pratique pour la production des syndromes toxiques.

3° L'action dite neurotoxique est essentiellement une action curarisante, interrompant la conduction

de l'influx nerveux entre le nerf et le muscle. L'action sur les centres nerveux est problématique et n'existe en tout cas que pour un tout petit nombre de venins.

4° Le mécanisme qui est aujourd'hui le mieux élucidé est celui du collapsus circulatoire déterminé par un grand nombre de venins, en particulier par celui des vipéridés. On a bien démontré que les phénomènes de vasodilatation, d'hypotension et d'encombrement de la petite circulation sont déterminés par une libération d'histamine dans certains organes.

5° Les faits expérimentaux dont on dispose aujourd'hui ont permis l'édification d'une théorie générale de l'action des venins de serpent. Ceux-ci détermineraient, au contact de la lécithine des tissus, la formation de lysocithine qui, en augmentant la perméabilité cellulaire, mettrait en liberté l'histamine. Il est vraisemblable, mais encore incomplètement prouvé que l'action curarisante relève d'un mécanisme semblable, par modification de l'imbibition du muscle.

VU : Le Président de la Thèse

L. TANON

Vu : Le Doyen,

TIFFENEAU.

Vu et permis d'imprimer

le Recteur de l'Académie de Paris :

G. ROUSSY

BIBLIOGRAPHIE

- AMARAL A. DO. — Lista remisiva dos ofidios da region sub-tropica.
- ARTHUS. — *Arch. internat. Physiol.*, 1910, t. 10, p. 161.
- BARTOSCH, FELDBERG et NAGEL. — *Arch. d. d. ges. Physiol.*, 1932, t. 230, pp. 129 et 674.
- BELFANTI. — *Zeitschr. f. Immunitätsforschung.*, 1928, t. 56, p. 449.
- BRAZIL V. — *Adefesa contra Ofidismo*, 1914.
- BRAZIL et VELLARD. — *Ann. Inst. Pasteur*, 1928, t. 42, p. 907.
- BRICENO ROSSI. — El problema del ofidismo en Venezuela.
- CALMETTE. — *Les venins, les animaux venimeux et la séro-thérapie antivenimeuse*. Paris, Masson, 1907.
- CUSHNY et YAGI. — *Transact. Roy. Soc. London*, 1918, t. 208, p. 1.
- DELEZENNE et FOURNEAU. — *Bull. Soc. Chim. France*, 1914, t. 15, p. 421.
- ESSEX et MARKOWITZ. — *Amer. Journ. Physiol.*, 1930, t. 92, pp. 317, 335, 698 et 705.
- FLEXNER et NOGUCHI. — *Journ. exper. Med.*, 1902, t. 6, p. 277.
- GUERRINI. — *Ztschft. f. Immunitätsf.*, 1925, t. 45, p. 249.
- HOUSSAY. — *C. R. Soc. Biol.*, 1930, t. 105, p. 308.
- HOUSSAY et HUG. — *C. R. Soc. Biol.*, 1928, t. 99, p. 1509.
- HOUSSAY et NEGRETE. — *Rev. del Inst. Bacter. Buenos-Ayres*, 1918, t. 1, pp. 341 et 461.
- HOUSSAY, NEGRETE et MAZZOCCO. — *Rev. Assoc. Méd. Argent.*, 1922, t. 35, p. 185.

- HOUSSAY et SORDELLI. — *Journ. Physiol. et Path. gén.*, 1919, t. 18, p. 781.
- KELLAWAY. — *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 1937, t. 60, p. 1.
- KELLAWAY, CHERRY et WILLIAMS. — *Austral. Journ. exper. Biol. and Med.*, 1932, t. 10, p. 181.
- KELLAWAY et FELDBERG. — *Journ. of Physiol.*, 1938-39, t. 94, p. 187.
- KELLAWAY, FELDBERG et HOLDEN. — *Ibid.*, p. 232.
- KELLAWAY et WILLIAMS. — *Austral. Journ. exper. Biol. and Med.*, 1933, t. 11, p. 81.
- MELLANBY. — *Journ. of Physiol.*, 1909, t. 34, p. 441.
- NOC. — *Ann. Inst. Pasteur*, 1904, t. 18, p. 387.
- PHISALIX. — *Animaux venimeux et venins*. Paris, Masson, 1922.
- RAGOTZI. — *Arch. f. pathol. Anat.*, 1890, t. 122, p. 201.
- SCHAUMANN. — *Behringswerk-Mitteilungen*, 1936, p. 33.
- VELLARD. — *Rev. Méd.-chir. do Brasil*, 1931, t. 39, p. 2.

